HU 0 0 0 2 2 4 7 3 1 B 1

(19) **HU**

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
Magyar Szabadalmi Hivatal

(11) Lajstromszám: **224 731** (13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 96 02664**
(22) A bejelentés napja: **1995. 03. 29.**

(40) A közzététel napja: **1997. 05. 28.**
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlöny és Védjegyértesítőben: **2006. 01. 30.**

(51) Int. Cl.: ***C07D 239/47*** *(2006.01.)*
A61K 31/505 *(2006.01.)*
C07D 401/12 *(2006.01.)*
C07D 403/12 *(2006.01.)*
C07D 409/04 *(2006.01.)*
C07F 9/6512 *(2006.01.)*
C07D 405/12 *(2006.01.)*
C07D 401/14 *(2006.01.)*
A61K 31/675 *(2006.01.)*

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:
PCT/US 95/03909
(87) A nemzetközi közzétételi szám: **WO 9526958**

(30) Elsőbbségi adatok:
08/221,712 **1994. 03. 31.** **US**

(72) Feltalálók:
Chaturvedula, Prasad V., Cheshire, Connecticut (US);
Dolle, Roland E., King of Prussia, Pennsylvania (US);
Prouty, Catherine P., Doylestown, Pennsylvania (US);
Schmidt, Stanley J., Chester Springs, Pennsylvania (US)

(73) Jogosult:
Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Cambridge, Massachusetts (US)

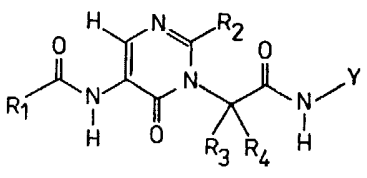
(74) Képviselő:
Palágyi Tivadar, DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54) **Pirimidinilszármazékok mint interleukin-inhibitorok, és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények**

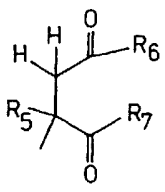
(57) Kivonat

A találmány (I) általános képletű vegyületekre és azok gyógyászatilag elfogadható sóira vonatkozik – ahol a képletben a szubsztituensek főbb jelentései a következők:

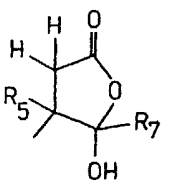
Y jelentése (a) vagy (b) általános képletű csoport,
ahol R_5 jelentése hidrogén;
R_6 jelentése $-OR_8$ vagy $-NHOH$,
ahol R_8 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport vagy aralkilcsoport; és
R_7 jelentése hidrogén-, CHF_2 vagy arilcsoport;
R_1 jelentése R_{19}–R_2 általános képletű csoport, ahol
R_{19} jelentése $(CR_3R_4)_{0-4}$– általános képletű csoport;



(I)



(a)



(b)

HU 224 731 B1

A leírás terjedelme 20 oldal (ezen belül 8 lap ábra)

R_2 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, $-(CH_2)_{0-4}$-cikloalkil-csoport, arilcsoport, heteroarilcsoport, aralkilcsoport vagy heteroaralkilcsoport;

R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkilcsoport vagy aralkilcsoport.

A találmány továbbá az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyászati kompozíciókra és azok előállítási eljárására vonatkozik.

A találmány szerinti vegyületek gátolják az interleukin–1β-konvertáló enzimet.

A találmány területe

A találmány új aszparaginsav-analógok sorozatára vonatkozik, amely analógok *in vitro* és *in vivo* szelektíven gátolják az interleukin–1β-konvertáló enzimet. A találmány továbbá az új aszparaginsav-analógokat tartalmazó kompozíciókra és azok előállítására vonatkozik. Közelebbről a találmány szerinti interleukin–1β-konvertáló enzim inhibitorok új N-(pirimidinil)-aszparaginsav-aldehidekre és α-szubsztituált-metil-ketonokra vonatkoznak, amelyek előnyösen felhasználhatók a tüdő, a központi idegrendszer és a kötőszövetek gyulladásos és immunalapú betegségeinek a kezelésére.

A technika állása

Az interleukin–1β (IL–1β)-proteáz (amelyet interleukin–1β-átalakító enzimként vagy ICE-ként is ismernek) az az enzim, amely felelős a biológiailag inaktív 31 kD prekurzor IL–1β-nak a biológiailag aktív 17 kD alakká való átalakításáért [Kostura M. J., Tocci M. J., Limjuco G., Chin. J. Cameron, P., Hillman AG., Chartrain N. A. és Schmidt J. A.: Proc. Nat. Acad. Sci. *86,* 5227–5231 (1989); Black R. A., Kronheim S. R. és Sleath P. R.: FEBS Let. *247,* 386–391 (1989)]. Amellett, hogy ez a vegyület a test sérülésének és fertőződésének egyik korai válaszadójaként hat, az IL–1β a betegségek széles körére is közvetítőként hat, ideértve a reumaszerű ízületi gyulladást, a krónikus ízületi gyulladás tüneteivel járó csontbetegséget, a gyulladásos bélbetegséget, a vérmérgezést, az akut és a krónikus csontvelő-eredetű fehérvérűséget és a csontritkulást [Dinarello C. A. és Wolff S. M.: New Engl. J. Med. *328,* 106 (1993)]. Egy természetben előforduló IL–1β-receptor antagonistát használtak az IL–1β közbenső szerepének kimutatására számos humán betegségben és állatkísérletben [Hannum C. H., Wilcox C. J., Arend W. P., Joslin G. G., Dripps D. J., Heimdal P. L., Armes L. G., Sommer A., Eisenberg S. P. és Thompson R. C.: Natura, *343,* 336–340 (1990); Eisenberg S. P., Evans R. J., Arend W. P., Verderber E., Brewer M. T., Hannum C. H. és Thompson R. C.: Nature *343,* 341–346 (1990); Ohlsson K., Bjork P., Bergenfeldt M., Hageman R. és Thompson R. C.: Nature *348,* 550–552 (1990); Wakabayashi G.: FASEB 338–343 (1991); Pacifici R. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. *86,* 2398–2402 (1989); Yamamoto I. et al.: Cancer Rsh *49,* 4242–4246 (1989)]. Az IL–1β gyulladásokban és az immunrendszer befolyásolásában játszott sajátos szerepét alátámasztja az az újabb megfigyelés, hogy a tehénhimlővírus az ICE egy inhibitorát használja a gazdaállat gyulladásos válaszának elnyomására [Ray. C. A. et al.: Cell., *69,* 597–604 (1992)].

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a terület számos kutatója javasolta és bizonyította *in vivo* kísérletekkel, hogy az ICE-inhibitorok hasznosak bizonyos IL–1β által kiváltott betegségállapotok módosításában. Az ICE-inhibitorok ilyen hasznosságát alátámasztja még az ICE-kutatás jelenlegi állásának alábbi áttekintése is.

1. Az 1993. május 11-én publikált, WO 9309135 számú nemzetközi közrebocsátási irat szerint a peptidalapú aszpartámsav-aril-acil-oxi- és -aril-oxi-metil-ketonok hatásos ICE-inhibitorok *in vitro.* Ezek a vegyületek specifikusan is gátolták az ICE-t a teljes sejtben *(in vivo)* azon képességüknél fogva, hogy gátolni tudják érett IL–1β képződését teljes sejtekben. Ezek az ICE-inhibitorok hasznosnak bizonyultak láz és gyulladás/daganatok csökkentésében.

2. Lyme-kóros betegekben gyakran fejlődik ki Lyme-arthritis. A Lyme-kór okozója, a B. burgdorferi hatásosan idézi elő IL–1 szintézisét mononukleáris sejtekben. Millet és munkatársai kimutatták [Miller L. C., Lynch. E. A., Isa S., Logan J. W., Dinarello C. A. és Steere A. C.: „Balance of synovial fluid IL–1β and IL–1 Receptor Antagonist and Recovery from Lyme arthritis" (Az ízületi folyadékban levő IL–1β- és IL–1 receptor antagonista egyensúlya, és felépülés Lyme-kór által okozott ízületi gyulladásból), Lancet *341,* 146–148 (1993)], hogy olyan páciensekben, akik gyorsan felépültek Lyme-kór által okozott ízületi gyulladásból, az ízületi folyadékban az egyensúly az IL–β és IL–1ra között az IL–ra javára tolódott el. Amikor az egyensúly az IL–1β javára tolódott el, a betegségből való felgyógyuláshoz lényegesen hosszabb időre volt szükség. Ebből azt a következtetést vonták le, hogy az IL–1ra-felesleg a tanulmányozott betegekben gátolta az IL–1β hatásainak érvényesülését.

3. A fekélyes vastagbélgyulladás által érintett emberi szövetekben IL–1 van jelen. A betegség állati modelljeiben az IL–1β szintje összefüggésben van a betegség súlyosságával. Az állati modellen IL–1ra adagolása csökkentette a szövetelhalást, valamint a vastagbélben a gyulladásos sejtek számát.
Lásd: Cominelli F., Nast C. C., Clark B. D., Schindler R., Llerena R., Eysselein V. E., Thompson R. C. és Dinarello C. A.: „Interleukin–1 Gene Expression, Synthesis and Effect of Specific IL–1 Receptor Blokade in Rabbit Immune Complex Colitis" (Interleukin–1 génexpresszálás, szintézis és specifikus IL–1 receptor blokád hatása nyúl immunkomplex vastagbélgyulladására), J. Clin. Investigations *86,* 972–980 (1990).

4. Az IL–1ra elnyomja az ízületi duzzanatot PG-APS arthritismodellen patkányokban.

Lásd: Schwab J. H., Anderle S. K., Brown R. R., Dalldorf F. G. és Thomson R. C.: „Pro- and Anti-Inflammatory Roles of Interleukin–1 in Recurrence of Bacterial Cell. Wall-Induced Arthritis in Rats" (Az interleukin–1 gyulladást előidéző és azt gátló szerepe bakteriális sejtfal által indukált ízületi gyulladás kiújulására patkányokban), Infect. Immun. *59,* 4436–4442 (1991).

5. Az IL–1ra hatékonyságot mutat nyílt jellegű humán kis reumaszerű ízületi gyulladás próbákban.

Lásd: Lebsack M. E., Paul C. C., Bloedow C. C., Burch F. X., Sack M. A., Chase W. és Catalano M. A.: „Subcutaneous IL–1 Receptor Antagonist in Patients with Rheumatoid Arthritis" (Szubkután IL-receptor antagonista reumaszerű ízületi gyulladásban szenvedő betegekben), Arth. Rheum *34,* 545 (1991).

6. Az IL–1 autokrin növekedési faktornak tűnik csontvelő-eredetű krónikusleukémia-sejtek növekedésében. Mind az IL–1ra, mind az sIL–1R gátolja a fehérvérűségben szenvedő betegekből eltávolított sejtek kolóniájának növekedését.

Lásd: Estrov Z., Kurzrock R., Wetzler M., Kantarjian H., Blake M., Harris D., Gutterman J. U. és Talpaz M.: „Supression of Chronic Myelogenous Leukemia Colony Growth by Interleukin–1 (IL–1) Receptor Antagonist and Soluble IL–1 Receptors: a Novel Application for Inhibitors of IL–1 Activity" [A csontvelő-eredetű krónikusleukémia-kolónia növekedésének elnyomása interleukin–1 (IL–1) receptor antagonista és oldható IL–1 receptorok által: az IL–1-aktivitás inhibitorainak új alkalmazása], Blood *78,* 1476–1484 (1991).

7. Mint a fentebbi 6., de inkább csontvelő-eredetű akut leukémia, semmint csontvelő-eredetű krónikus leukémia esetén.

Lásd: Estrov Z., Kurzrock R., Estey E., Wetzler M., Ferrajoli A., Harris D., Blake M., Guttermann J. U. és Talpaz M.: „Inhibition of Acute Myelogenous Leukemia Blast Proliferation by Interleukin–1 (IL–1) Receptor Antagonist and Soluble IL–1 Receptors" [Csontvelő-eredetű akutleukémia-csírasejtek növekedésének gátlása interleukin–1 (IL–1) receptor antagonista és oldható IL–1 receptorok által], Blood *79,* 1938–1945 (1992).

Az IL–1β által kiváltott gyulladásos betegségek kezelésére még ki kell fejleszteni kereskedelmileg egy hatékony gyógymódot. Ennek következtében szükség van olyan gyógyászati anyagokra, amelyek hatásosak ilyen betegségek kezelésében és megelőzésében.

A számunkra ismert, a szakirodalomban mostanáig leírt minden ICE-inhibitor peptidalapú, és az enzim szubsztrátumspecificitását használja ki. Ebben a bejelentésben az ICE nempeptidalapú inhibitorait írjuk le, nevezetesen olyan vegyületeket, ahol a pirimidin a P2 és P3 aminosavak felismerési helyettesítő anyagaként szolgál, amelyeknek mostanáig jelen kellett lenniük ahhoz, hogy hatásos ICE-inhibitort kapjanak (lásd az 1. ábrát). A nempeptid-inhibitorok egyik jól ismert előnye a peptidinhibitorokkal szemben, hogy *in vivo* metabolizálódnak, és kiválasztódásuk jelentős mértékben lassul, aminek révén ezek a vegyületek állatokban és emberekben egyaránt fokozott mértékben hozzáférhetők biológiai úton [Humphrey M. J. és Ringrose P. S.: „Peptides and Related Drugs: A Review of Their Absorption, Metabolism, and Excretion" (Peptidek és rokon gyógyszerek: abszorpciójuk, metabolizmusuk és kiválasztódásuk áttekintése), Drug Metabolism Reviews *17,* 283–310 (1986)]. Szintén: Plattner J. J. és Norbeck D. W.: „Obstacles to Drug Development from Peptide Leads" (Akadályok gyógyszerek kialakulásában peptidforrásokból), Drug Discovery Technologies, 5. fejezet, 92–126. oldal (1990), kiadók: C. R. Clark és W. H. Moos; Horwood: Chichester, Egyesült Királyság.

A fentebb említett 1. ábra (A) képletű, peptidbázisú ICE-inhibitort mutat be [Dolle R. et al., J. Med. Chem. *37,* 563 (1994)], ezt a vegyületet összehasonlítva az (Ia) általános képletű, találmány szerinti, pirimidinbázisú ICE-inhibitorral.

Itt meg kell jegyezni, hogy a (B) általános képletű, pirimidinbázisú trifluor-metil-keton-szerkezetű elasztázinhibitorokat [Imperial Chemical Industries, 528 633 számú európai közrebocsátási irat (1993)] nemrég írták le mint az elasztáz proteázinhibitorait. Minthogy az ICE egy ciszteinproteáz, és a szakirodalomból ismert, hogy a trifluor-metil-ketonok meglehetősen gyenge inhibitorai a ciszteinproteázoknak [lásd: Imperialia, B. és Ables. R. H.: Biochemistry *25,* 3760–7 (1986)], az volt várható, hogy a (2) képletű pirimidinek nem inhibitorai az ICE-nek. Az is ismert, hogy az ICE P1-nél aszpartinsav-oldalláncot kíván. Az elasztázt gátló pirimidinek, így a (2) általános képletű vegyületek valinoldalláncot ($-CHMe_2$) tartalmaznak. Emellett – miként ezt később látni fogjuk – a találmány szerinti, (Ia) általános képletű, pirimidinbázisú inhibitorok nem gátolják a humán leukocitaelasztázt, és így tökéletesen szelektívek a CIE-re nézve, továbbá különböznek az ismert elasztázinhibitoroktól.

A találmány összefoglalása

A találmány (I) általános képletű vegyületekre és azok gyógyászatilag elfogadható sóira vonatkozik – ahol a képletben

Y jelentése (a) általános képletű csoport,

és amikor R_6 jelentése hidroxilcsoport, akkor Y (b) általános képletű csoportot is jelenthet, ahol

R_5 jelentése hidrogénatom;

R_6 jelentése $-OR_8$ vagy –NHOH,

ahol R_8 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport vagy aralkilcsoport;

R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkilcsoport vagy aralkilcsoport;

R_2 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, $-(CH_2)_{0-4}$-cikloalkil-csoport, (c) vagy (d) általános képletű csoport, arilcsoport, heteroarilcsoport, aralkilcsoport, heteroaralkilcsoport vagy $-(CH_2)_{2-4}-R_{10}$ általános képletű csoport;

ahol n jelentése 1-től 3-ig terjedő egész szám;

R_{10} jelentése alkoxicsoport, CH_2, CHF_2, CF_3, CF_2CF_3, OH, $COOR_{11}$, $CONR_9R_{11}$ vagy NR_9R_{11} általános képletű csoport;

R_9 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, aralkilcsoport, heteroarilcsoport és heteroaralkilcsoport, $-CH_2CH_2O$-alkil-csoport és $C(O)-R_{12}$ általános képletű csoport,

ahol R_{11} jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, arilcsoport, aralkilcsoport, heteroarilcsoport vagy heteroaralkilcsoport;

és R_9 és R_{11} együtt egy öt-, hat- vagy héttagú, (e) általános képletnek megfelelő típusú gyűrűt képezhetnek,

ahol n jelentése 1-től 3-ig terjedő egész szám és m jelentése 0 vagy 1; és

R_{12} jelentése alkilcsoport, arilcsoport, aralkilcsoport, heteroarilcsoport vagy heteroaralkilcsoport;

R_7 jelentése hidrogénatom, CH_2F, $CHR_{13}O(CO)_{0-1}$-aril-csoport, $CHR_{13}OP(O)(R_{14})(R_{15})$ általános képletű csoport, (f), (g), (h) vagy (i) általános képletű csoport,

ahol R_{13} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,

R_{14} jelentése hidrogénatom, alkilcsoport vagy arilcsoport,

R_{15} jelentése hidrogénatom, alkilcsoport vagy arilcsoport,

R_{16} jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, arilcsoport, heteroarilcsoport, aralkilcsoport vagy heteroaralkilcsoport,

R_{17} jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, CF_3, CF_2CF_3, arilcsoport, heteroarilcsoport, aralkilcsoport, heteroaralkilcsoport, $-COOR_{11}$ vagy $-CONR_9R_{11}$ általános képletű csoport;

R_{18} jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, arilcsoport, heteroarilcsoport, aralkilcsoport vagy heteroaralkilcsoport;

R_1 jelentése $-R_{19}-R_2$, $-R_{19}-R_{20}$, $-R_{19}-R_{21}$ vagy $-R_{19}-NR_9R_{11}$ általános képletű csoport, ahol

R_{19} jelentése $-(CR_3R_4)_{0-4}-$ általános képletű csoport;

R_{20} jelentése (j) vagy (k) általános képletű csoport, ahol X jelentése O, S vagy NR_9 általános képletű csoport;

R_{21} jelentése (l) vagy (m) általános képletű csoport, ahol n jelentése 1-től 3-ig terjedő egész szám;

R_{22} jelentése alkilcsoport, arilcsoport, heteroarilcsoport, aralkilcsoport, heteroaralkilcsoport, $-R_{19}$-cikloalkil-csoport, $-R_{19}-R_{21}$, $-R_{23}-R_{10}$ vagy $-R_{23}-R_{20}$ csoport, ahol

R_{23} jelentése $-(CR_3R_4)_{2-4}-$ általános képletű csoport;

R_{24} jelentése $-R_{19}$-cikloalkil-csoport, $-R_{19}-R_{21}$, $-R_{23}-R_{10}$, $-R_{23}-R_{20}$, $-CR_3R_4COOR_{11}$ vagy $-CR_3CR_4CONR_9R_{11}$ általános képletű csoport.

A „gyógyászatilag elfogadható sók" kifejezés mind a savaddíciós, mind a bázisaddíciós sókra vonatkozik.

A „savaddíciós sók" kifejezés olyan sókra vonatkozik, amelyek megtartják a szabad bázisok biológiai hatékonyságát és tulajdonságait, és biológiailag vagy más szempontból nem bírnak hátrányos tulajdonságokkal. Az ilyen sókat képezhetjük szervetlen savakkal, így sósavval, hidrogén-bromiddal, kénsavval, salétromsavval, foszforsavval, valamint szerves savakkal, így ecetsavval, propionsavval, glikolsavval, piruvinsavval, oxálsavval, maleinsavval, malonsavval, borostyánkősavval, fumársavval, borkősavval, citromsavval, benzoesavval, fahéjsavval, mandulasavval, metánszulfonsavval, etánszulfonsavval, p-toluolszulfonsavval, szalicilsavval.

A „bázisaddíciós sók" kifejezésen a szervetlen bázisokból, így nátriumsókból, káliumsókból, lítiumsókból, ammóniumsókból, kalciumsókból, magnéziumsókból, alumíniumsókból származó sókat értjük. Különösen előnyösek a szerves nem mérgező, gyógyászatilag elfogadható bázisok ammónium-, kálium-, nátrium-, kalcium- és magnéziumsói. A szerves bázisok lehetnek primer, szekunder vagy tercier aminok, szubsztituált aminok, ideértve a természetben előforduló szubsztituált aminokat; gyűrűs aminok és bázikus ioncserélő gyanták, így izopropil-amin, trimetil-amin, dietil-amin, trietil-amin, tripropil-amin, etanol-amin, 2-dimetil-amino-etanol, 2-dietil-amino-etanol, trimetamin, diciklohexil-amin, lizin, arginin, hisztidin, koffein, prokainok, hidrabamin, kolin, betain, etilén-diamin, glükózamin, metil-glukamin, teobromin, purinok, piperazin, piperidin, N-etil-piperidin, poliamingyanták. Különösen előnyös szerves nem toxikus bázisok az izopropil-amin, a dietil-amin, az etanol-amin, a trimetamin, a diciklohexil-amin, a kolin és a koffein.

A fentebb és a későbbiekben használt alábbi kifejezések – ha másként nem adjuk meg – az alábbi jelentésűek:

Az „alkil" vagy „alkilcsoport" kifejezés telített alifás szénhidrogénekre vonatkozik, amelyek egyenes vagy elágazó szénláncúak és legfeljebb 12 szénatomjuk van, előnyös a metilcsoport, etilcsoport, propilcsoport, a butilcsoport, a pentilcsoport, a hexilcsoport, az oktilcsoport, a nonilcsoport, a decilcsoport, az undecilcsoport és a dodecilcsoport, valamint ezek szerkezeti izomerjei.

A „cikloalkil" vagy „cikloalkilcsoport" kifejezés legalább 3 és legfeljebb 8 szénatomot tartalmazó telített gyűrűs alifás szénhidrogéncsoportokra vonatkozik. Az előnyös csoportok a ciklopropilcsoport, a ciklobutilcsoport, a ciklopentilcsoport, a ciklohexilcsoport és a ciklooktilcsoport.

Az „aril" vagy „arilcsoport" kifejezés fenilgyűrű vagy naftilgyűrű, vagy pedig szubsztituált fenilgyűrű vagy naftilgyűrű lehet, amelyben egy vagy több hidrogénatomot ugyanaz a szubsztituens helyettesít vagy eltérő szubsztituensek helyettesítenek. Ezek a szubsztituensek az alábbi csoportból lehetnek kiválasztva: $-R_1$, $-COR_1$ vagy $-R_{25}$, ahol R_{25} jelentése H, –OH, halogén, $-OC(O)R_{11}$, $-C(O)R_{11}$, $-NR_{11}C(O)R_1$, $-NR_{11}C(O)(CR_3R_4)_{2-6}R_1$, $-COOR_{11}$, $-CONR_9,R_{11}$, $R_{11}S-$, $-NR_9R_{11}$ $-SO_2R_8$, $-SO_2NR_9$, R_{11}, nitrocsoport, cianocsoport vagy $-NR_{11}CONR_9$, R_{11}, ahol R_1, R_8, R_9 és R_{11} jelentése a fenti.

A „heteroaril" vagy „heteroarilcsoport" kifejezés 5-től 12 szénatomot tartalmazó szubsztituálatlan vagy adott esetben szubsztituált monociklusos vagy biciklusos gyűrűrendszert jelent, amelyben minden egyes monociklusos gyűrű 1–4 heteroatomot tartalmazhat, és mind-

egyik biciklusos gyűrű 1–5 heteroatomot tartalmazhat, ahol a heteroatom N, O és S lehet, de a heteroatomok nem lehetnek szomszédos oxigén- és/vagy kénatomok, továbbá a 0-tól körülbelül 5-ig terjedő számú szubsztituens a gyűrűrendszer bármelyik helyzetében lehet, és adott esetben az arilcsoport szubsztituenseiként fentebb ismertetett szubsztituensek lehetnek. Az ilyen mono- és biciklusos gyűrűrendszerek példáiként az oltalmi kör korlátozása nélkül megemlítjük a benzofuránt, a benzotiofént, az indolt, a benzopirazolt, a kumarint, az izokinolint, a pirrolt, a tiofént, a furánt, a tiazolt, az imidazolt, a pirazolt, a triazolt, a kinolint, a pirrolidenont, a pirimidint, a piridint, a piridont, a pirazint, a piridazint, az izotiazolt, az izoxazolt és a tetrazolt.

Az „aralkil" vagy „aralkilcsoport" kifejezés egy arilcsoporttal szubsztituált alkilcsoportot, például benzilcsoportot jelent.

A „heteroaralkil" vagy „heteroaralkilcsoport" kifejezés egy heteroarilcsoporttal szubsztituált alkilcsoportot, például (4-piridil)-metil-csoportot jelent.

Az „alkoxi" vagy „alkoxicsoport" kifejezés alkilcsoporttal, arilcsoporttal vagy aralkilcsoporttal szubsztituált O-atomot jelent, például metoxicsoportot, etoxicsoportot, fenoxicsoportot vagy benzil-oxi-csoportot.

A „halogén" vagy „halogénatom" kifejezés jód-, bróm-, klór- és fluoratomot jelent.

A „$(CR_3R_4)_{2-4}$" kifejezés legalább 2 és legfeljebb 4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportra vonatkozik, ahol a szénatomok egymástól függetlenül R_3 és R_4 csoportokkal vannak szubsztituálva. Az ilyen csoportok példáiként az oltalmi kör korlátozása nélkül megemlítjük az etilcsoportot, a propilcsoportot, a butilcsoportot, a 2-metil-etil-csoportot ($MeHCCH_2$–) és a 2,2-dimetil-etil-csoportot (ME_2CCH_2–).

A találmány gyógyászati kompozíciókra is vonatkozik, ahol az ilyen kompozíciókkal emlősök IL–1β-proteáz által előidézett betegségét vagy rendellenességét kezelik. Az ilyen kezelés abban áll, hogy hatóanyagként (I) általános képletű IL–1β-proteáz inhibitorokat adagolunk. Az így kezelhető betegségek és rendellenességek a következők lehetnek: fertőző betegségek, így agyhártyagyulladás és petevezeték-gyulladás; szeptikus sokk és légzési betegségek; gyulladásos állapotok, így ízületi gyulladás, az epeutak gyulladása, vastagbélgyulladás, agyvelőgyulladás, endocerolitis, májgyulladás, hasnyálmirigy-gyulladás és reperfúziós sérülések; az immunrendszer megbetegedései, így a túlérzékenység; autoimmun betegségek, így a sclerosis multiplex; csontbetegségek; továbbá bizonyos tumorok és leukémiák.

A találmány szerinti készítmény különösen előnyösen használható fel a reumaszerű ízületi gyulladás kezelésére az IL–1β-aktivitás gátlásával. Ismeretes, hogy az ilyen betegségben szenvedő egyének ízületi folyadékában megnövekedett az IL–1β-szint. Emellett az is ismert, hogy az IL–1β serkenti a gyulladások előidézésben szerepet játszó enzimek, így a kollagenáz és a PLA2 szintézisét, és az ízületek pusztulását idézi elő, ami nagyon hasonlít állatokban az ízületen belüli injekciókat követően fellépő reumaszerű ízületi gyulladáshoz.

A gyakorlatban a találmány szerinti gyógyászati kompozícióból hatásos mennyiséget adagolunk az ilyen kezelésre szoruló vagy azt kívánó egyénnek. Ezek a kompozíciók a végső felhasználástól függő módon és úton adagolhatók, ideértve az orális, a parenterális (ideértve a szubkután, az ízületen belüli, az intramuszkuláris és az intravénás adagolást), a rektális, a bukkális (ideértve a szublingvális adagolást), a transzdermális és az intranazális adagolást. Minden egyes esetben a legcélszerűbb adagolási mód az adott hatóanyagtól és a kezelt személytől függ. A találmány szerinti kompozíciót az alábbiakban részletesebben ismertetett, ellenőrzött módon felszabaduló, depóimplantátum alakú vagy befecskendezhető készítményekként adagoljuk.

Általában a jelen találmány értelmében a hatóanyagot célszerű körülbelül 0,1–100 mg/kg testsúly mennyiségekben, előnyösebben körülbelül 0,1–30 mg/kg testsúly mennyiségben felhasználni a humángyógyászatban. A hatóanyag mennyisége közelítőleg 0,1 mg/kg/nap mennyiségtől körülbelül 20–50 mg/kg/nap mennyiségig változhat. Az adagolást egyetlen adagban vagy több adagra elosztva, vagy lassan felszabaduló formában végezhetjük legkedvezőbb eredmények elérése céljából. Amikor egyetlen dózist adagolunk, az adagolást legcélszerűbb közelítőleg 0,1–10 mg/kg dózisokkal végezni.

A találmány szerinti vegyületek és kompozíciók pontos dózisát és adagolási módját szükségszerűen a kezelendő személy egyéni szükségleteinek függvényében, valamint a kezelés típusától és a betegség súlyosságától függően határozzuk meg. Általában a parenterális adagolás esetén kisebb dózisokra van szükség, mint egyéb adagolási módszerek esetén, amelyek jobban függenek az abszorpciótól.

A találmány oltalmi köre kiterjed a gyógyászati készítményekre is, amelyek a találmány szerinti hatóanyagot gyógyászatilag elfogadható, nem toxikus hordozóval együtt tartalmazzák. Miként fentebb említettük, az ilyen kompozíciókat parenterális (szubkután, intraartikuláris, intramuszkuláris vagy intravénás) adagoláshoz állíthatjuk elő, különösen folyékony oldatok vagy szuszpenziók alakjában; orális vagy bukkális adagoláshoz különösen a tabletták és a kapszulák alkalmasak. A készítményeket előállíthatjuk intranazális felhasználásra, különösen porok alakjában, továbbá nazális cseppekként vagy aeroszolokként.

Amikor a vegyületeket orálisan (vagy rektálisan) adagoljuk, azokat rendszerint egységdózis alakba visszük tablettaként, kapszulaként, szuppozitóriumként vagy ostyaként. Az ilyen készítmények jellegzetesen szilárd, félszilárd vagy folyékony hordozót vagy hígítószert tartalmaznak. A hígítószerek és hordozók példáiként megemlítjük a laktózt, a dextrózt, a szacharózt, a szorbitot, a mannitot, a keményítőket, az akácmézgát, a kalciumfoszfátot, az ásványi olajat, a kakaóvajat, a teobromaolajat, az alginátokat, a tragakantot, a zselatint, a szirupot, a metil-cellulózt, a polioxietilén-szorbitát-monolaurátot, a metil-hidroxi-benzoátot, a propil-hidroxi-benzoátot, a talkumot és a magnézium-sztearátot.

A kompozíciókat a gyógyszerészeti gyakorlatban jól ismert bármelyik módszerrel elő lehet állítani, például a

Remington's Pharmaceutical Sciences 17. kiadásában (Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985) leírt módszerekkel. A parenterális adagolásra felhasznált készítmények szokásos segédanyagként steril vizet vagy sóoldatot, alkilénglikolokat, így propilénglikolt, polialkilénglikolokat, így polietilénglikolt, növényi eredetű olajokat, hidrogénezett naftalinokat és hasonlókat tartalmazhatnak. A parenterális adagoláshoz felhasználható hordozók példáiként megemlítjük a vizet, a vizes hordozókat, így a konyhasóoldatot, a Ringer-oldatot, a dextrózoldatot és a Hank-oldatot, míg a nemvizes hordozók példáiként megemlítjük a fixált olajokat (így a kukoricaolajat, a gyapotmagolajat, a mogyoróolajat és a szezámolajat), az etil-oleátot és az izopropil-mirisztátot. A steril konyhasóoldat előnyös hordozó, és a találmány szerinti vegyületek eléggé vízoldhatók ahhoz, hogy bármilyen kívánatos felhasználás céljára oldatot lehessen belőlük készíteni. A hordozó kisebb mennyiségű adalékokat is tartalmazhat, így az oldhatóságot, az izotonicitást és a kémiai stabilitást elősegítő anyagokat, például antioxidánsokat, puffereket és tartósítószereket. Orális adagolás céljára a készítmény hatékonysága növelhető epesók, valamint acil-karnitinek hozzáadásával [Am. J. Physiol *251,* 332 (1986)]. A nazális adagolásra szolgáló készítmények szilárdak lehetnek, és segédanyagokat, például laktózt vagy dextránt tartalmazhatnak, vagy pedig vizes vagy olajos oldatok lehetnek nazális cseppek alakjában vagy permetként való adagolás céljára. Bukkális adagoláshoz jellegzetes segédanyagok a cukrok, a kalcium-sztearát, a magnézium-sztearát, az előzselatinizált keményítők és hasonlók.

Amikor nazális adagolásra szolgáló készítményeket készítünk, a nazális nyálkahártyán való felszívódást fokozni lehet felületaktív savak, így például glikokolsav, kolsav, taurokolsav, etokolsav, dezoxikolsav, kenodezoxikolsav, dehidrokolsav, glikodeoxikolsav és hasonlók segítségével [lásd: B. H. Vickery, „LHRH and its Analogs – Contraception and Therapeutic Applications" (LHRH és analógjai – kontraceptió és gyógyászati alkalmazások), kiadók: B. H. Vickery és J. S. Nester, MTP Press, Lancaster, Egyesült Királyság, 1987].

A találmány részletes leírása

A találmány szerinti vegyületeket az 1., 2., 3. és 4. reakcióvázlatokon bemutatott általános szintetikus módszerekkel állítottuk elő. Z-aszparaginsav-α-brómmetil-ketont (1. reakcióvázlat, 1-es formula; Z=benzil-oxi-karbonil) kezelünk egy alkohollal vagy egy karbonsavval kálium-fluorid jelenlétében, oldószerként dimetil-formamidot használva. Így α-szubsztituált Z-aszparaginsav-metil-ketonokat (2-es formula) kapunk. Az 1-es bromidformula előállítását és 2-es formulájú vegyületekké való átalakítását az A. Krantz et al. által leírt módszerekkel hajtjuk végre [Biochemistry *30,* 4678–4687 (1991)]. Ezt követően a Z-csoportot eltávolítjuk, és így egy N-terminális amint (3-as formula) kapunk hidrogenolitikus feltételek mellett. A Z-csoport hidrogenolitikus eltávolításához használt jellegzetes reagensek és reakciókörülmények a következők: hidrogéngáz, szobahőmérséklet és atmoszferikus nyomás, 5% palládiumot tartalmazó csontszén-katalizátor alkoholos oldószerben, például adott esetben két egyenértéksúlynyi sósavat tartalmazó metanolban. Nincs szükség a közbenső termékként kapott szabad amin (vagy sósavas só, ha a hidrogenolízisnél sósavat használtunk) megtisztítására, bár ennek az anyagnak szárazaznak és alkoholmentesnek kell lennie ahhoz, hogy a következő kapcsolási reakció jó hozammal menjen végbe. Az így kapott amint (3-as formula) ezután a pirimidinkarbonsavval (4-es formula) kondenzáljuk, és így az 5-ös formulájú közbenső termékeket kapjuk. Általában arra van szükség, hogy először a pirimidinkarbonsavat aktiváljuk savkloridként vagy vegyes anhidridként, és ezt követően reagáltassuk a szabad aminnal (vagy sósavas sóval) egy szerves bázis, például N-metil-morfolin jelenlétében. Egy másik megoldás szerint a pirimidinkarbonsavnak a közbenső aminnal való kapcsolását olyan módon hajtjuk végre, hogy a peptidkapcsolási kémiában alkalmazott amidkapcsoló reagenseket és reakciókörülményeket használjuk [lásd: „The Practice of Peptide Synthesis" (A peptidszintézis gyakorlata), M. Bodánszky, Springer kiadó, New York, 1984; The Peptides (Peptidek), 1–3. kötet, kiadók: E. Gross és J. Meienhofer, Academic Press, New York, 1981]. Az ICE-inhibitorok előállításához szükséges utolsó szintetikus átalakítási lépés a t-butil-észter-funkció hidrolízise. Ezt olyan módon hajtjuk végre, hogy az 5-ös képletű t-butil-észtert 25 °C hőmérsékleten 25 tömeg%-os trifluor-ecetsav (TFA)-oldattal kezeljük metilén-kloridban. Az észterlehasítás rendszerint 3 óra alatt teljesen végbemegy. Az illékony trifluor-ecetsav és a szerves oldószerek eltávolítása után a 6-os formulájú aszpartinsavat kapjuk. A reakció hozama kvantitatív a legtöbb esetben, és így nagy tisztaságban kapjuk a t-butil-észter kiindulási anyagot. Szükség esetén a tisztítást átkristályosítással vagy kromatografálási eljárással végezhetjük; ezek a módszerek szakemberek számára jól ismertek. A trifluor-ecetsav koncentrációja 5 térfogat% és 100 térfogat% között változhat, és egyéb szerves oldószereket, így kloroformot is használhatunk. A trifluor-ecetsavas metilén-klorid-oldat helyett ecetsavban 3 mólos vízmentes sósavoldatot is használhatunk azonos hatékonysággal.

A 2. reakcióvázlat a pirimidineket tartalmazó aszpartil-aldehid szintézisét mutatja be. A szintézis kiindulási anyaga a 7-es formulájú aszpartil-szemikarbazon. A Z-csoportot a szokásos hidrogénezési körülmények között távolítjuk el, és így a 8-as formulájú megfelelő amint kapjuk, amelyet azután kapcsolunk a 4-es formulájú pirimidinsavval, a fentebb leírt kapcsolási körülményeket használva. A β-karbonsav (trifluor-ecetsav) és az α-aldehid felszabadításához kétszeres védőcsoport-eltávolításra van szükség (37%-os vizes paraformaldehid, ecetsav, metanol), aminek eredményeként a 10-es formulájú vegyületeket kapjuk.

A 3. reakcióvázlat egy másik szintetikus módot mutat be R_1 csoportoknak a pirimidin 5-aminofunkciójába való bevezetésére. Így tovább bővítve a találmány oltalmi körét. A pirimidinek akár szabad savakként, ész-

terekként vagy aszpartámsavamidokként, amelyek Z-csoportot tartalmaznak (11-es formula), a fentebb leírtakhoz hasonló hidrogenolitikus körülményeknek vethetők alá, aminek eredményeként a megfelelő 5-amino-pirimidinek (12-es formula) képződnek. Az aminközeg savkloridokkal vagy aktivált karbonsavakkal reagáltatható (a reakciókörülmények hasonlítanak azokhoz, amelyeket a 3-as és a 4-es formula kapcsolására használtunk és az 1. reakcióvázlat kapcsán írtunk le), aminek eredményeként R_1-tartalmú pirimidinek képződnek R_1 vonatkozásában eltérő szerkezetekkel.

A 4. reakcióvázlat a kívánt pirimidinek szintézisét mutatja be. A felhasznált kiindulási anyagok 3-karboxi-etil-pirimidinek N-allil-csoporttal (13-as formula) vagy N-acetaldehid-dimetil-acetál-csoporttal (14-es formula). A szintéziseket szakemberek könnyen elvégezhetik az irodalomban ismertetett reakciófeltételek alkalmazásával [Veale C. A. et al., J. Org. Chem. *58,* 4490–4493 (1993); Gupta K. A. et al., Ind. J. Chem. B, *21B,* 228; Nemeryuk M. P. et al., Collect. Czech. Chem. Commun. *51,* 215–233 (1986)]. Az etil-észtereket egy vizes bázis jelenlétében (LiOH H_2O-THF-ben vagy NaOH H_2O-THF-ben) hidrolizáljuk, így a megfelelő savakat (15-ös és 16-os képlet) kapjuk. Ezzel szemben a karbonsavakat Curtius-átrendeződésnek vetjük alá [Pfister J. R. et al., Synthesis, 38 (1983); Radhakrishna A. S. et al., Synthesis 538 (1983); Ninomiya K. et al. Tetrahedron *30,* 2151 (1974)], aminek eredményeként rendkívül reakcióképes izocianátokat kapunk (17-es és 18-as formula), amelyeket nem különítünk el, hanem azonnal reagáltatunk egy alkohollal vagy egy aminnal (lásd Ninomiya K. et al., fentebb). A teljes eljárás vagy egy karbamátot (egy alkohollal megkötött izocianátot) vagy egy karbamidot (egy aminnal megkötött izocianátot) szolgáltat, amelyeket a 19-es és a 20-as formula képvisel. Ezen a ponton a szintézis elágazik, amennyiben ha kiindulási anyagként egy N-allil-pirimidint (19-es formula) használunk, az olefint ozmium-tetroxiddal és N-metil-morfolin-N-oxiddal [Lásd: V. VanRheenen et al., Tetrahedron Lett., 1973–1976 (1976); Organic Synthesis, *58,* 43–51] és nátrium- vagy kálium-perjodáttal oxidáljuk [H. O. House: Modern Synthetic Reactions (Korszerű szintetikus reakciók), W. A. Benjamin Inc., Menlo Park, CA 1972, 353–359], a közbenső aldehidet szolgáltatva (13-as formula→19-es formula→21-es formula). Egy másik módszer szerint, ha kiindulási anyagként N-acetaldehid-dimetil-acetált (20-as formula) használunk, a dimetil-acetál-funciót híg savval (vizes sósavval) kezeljük, aminek eredményeként a közbenső aldehid szabadul fel (14-es formula→20-as formula→21-es formula). A 4-es formulájú savakat 21-es formulájú aldehidekből kapjuk nátrium- vagy kálium-kloriddal végzett oxidáció útján [B. S. Bal et al., Tetrahedron, *37,* 2091 (1981)]. Itt meg kell jegyezni, hogy az izocianátnak (17-es és 18-as formula) benzil-alkohollal való megkötése közbenső Z-karbamátokat eredményez, amelyek végül a 11-es formulájú vegyülethez vezetnek (3. reakcióvázlat).

Az 1–4. reakcióvázlatokban R_1, R_2, R_3, R_4, R_9, R_{11} és R_{24} jelentése megegyezik az (I) általános képlet kapcsán adott meghatározások szerintivel; Z jelentése benzil-oxi-karbonil-csoport; W jelentése hidroxilcsoport, $HNC(H)(CH_2COOtBu)COCH_2R_{26}$ általános képletű csoport vagy $HNC(H)(CH_2COOtBu)C{=}NNHCONH_2$ csoport, ahol R_{26} jelentése F-, $-O(CO)_{0-1}$-aril, $-OP(O)(R_{14})R_{15}$ általános képletű csoport vagy (n), (o), (p) vagy (g) általános képletű csoport, ahol R_8, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17} R_{18} jelentése a fenti.

A találmány további szemléltetésére az alábbi kiviteli példákat adjuk meg.

1. példa

N-{2-[5-(Benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-(4-fluor-fenil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparaginsav-(2,6-diklór-benzoil-oxi-metil)-keton

A) rész: 0,3 g (0,76 mmol) N-(benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-(bróm-metil)-keton-β-terc-butil-észtert feloldottunk 12 ml vízmentes dimetil-formamidban. Az így kapott oldathoz 0,11 g (19 mmol) porított kálium-fluoridot és 0,17 g (0,91 mmol) 2,6-diklórbenzoesavat adtunk, majd a reakcióelegyet éjjelen át kevertük. Ezután az oldatot etanollal hígítottuk és vízzel, vizes telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és konyhasóoldattal mostuk, majd magnézium-szulfát fölött szárítottuk. Az így kapott ketont szilikagélen végzett kromatografálással tisztítottuk, eluálószerként etil-acetát és hexán elegyét használva.

^{1}H–NMR ($CDCl_3$) δ: 7,36 (m, 9H), 5,90 (d, 1H), 5,20 (m, 4H), 4,67 (m, 1H), 3,00 és 2,75 (dublettek dublettje, mindkettőben 1H), 1,42 (s, 9H).

B) rész: Az A) részben kapott, 02 g (2 mmol) N-(benzil-oxi-karbonil)-L-aszparaginsav-(2,6-diklór-benzoil-oxi-metil)-keton-β-terc-butil-észtert feloldottunk 100 ml (4 mmol) abszolút etanolban, amely 2 ekvivalens 6 N vizes HCl (4 mmol) és 96 mg 10 tömeg%-os csontszenes palládiumot tartalmazott. A reakcióelegyet hidrogéngáz-atmoszférában közel egy órán át kevertük, majd vékonyréteg-kromatográfiával (5 tömeg% MeOH – CH_2Cl_2) megállapítottuk, hogy a kiindulási anyag eltűnt. Az oldatot leszűrtük, és az oldószert vákuumban eltávolítottuk. Így L-aszparaginsav-(2,6-diklór-benzoil-oxi-metil)-keton-β-terc-butil-észter-hidrokloridsót kaptunk, amelyet azonnal felhasználtunk a C) részben leírt következő reakcióban.

C) rész: 771 mg (2,05 mmol) 2-(5-(benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-(4-fluor-fenil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil)-ecetsav 10 ml diklór-metánnal készített oldatát lehűtöttük –20 °C hőmérsékletre, majd egymást követően 0,28 ml (2,05 mmol) izobutil-klór-formiátot és 0,23 ml (2,05 mmol) N-metil-morfolint adtunk hozzá. Ezután a reakcióelegyet 15 percen át kevertük, majd L-aszparaginsav-(2,6-diklór-benzoil-oxi-metil)-keton-β-terc-butil-észter-hidrokloridsót [a B) rész szerint készítve] adtunk hozzá. Ezt követően ismét 0,23 ml (2,05 mmol) N-metil-morfolint adtunk a reakcióelegyhez, amelyet 30 perc keverés után etil-acetát hozzáadásával hígítottunk, vízzel, vizes telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és konyhasóoldattal mostunk és magnézium-szulfát fölött szárítottunk. Az oldószereket vákuumban eltávolítottuk, és a terméket szilikagélen

végzett kromatografálással tisztítottuk, eluálószerként 45 tömeg% etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. Ilyen módon 1,2 g (80%) N-{2-[5-(benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-(4-fluor-fenil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparaginsav-(2,6-diklór-benzoil-oxi-metil)-keton-β-terc-butil-észtert kaptunk.

D) rész: A fentebbi C) részben kapott N-{2-[5-(benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-(4-fluor-fenil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparaginsav-(2,6-diklór-benzoil-oxi-metil)-keton-β-terc-butil-észter 25 térfogat% trifluor-ecetsavat tartalmazó 20 ml metilén-kloriddal készített oldatát két órán át kevertük 0 °C hőmérsékleten. Az oldószert vákuumban eltávolítottuk, és a maradékot szilikagélen végzett kromatografálással tisztítottuk. Így analitikailag tiszta N-{2-[5-(benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-(4-fluor-fenil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparaginsav-(2,6-diklór-benzoil-oxi-metil)-ketont kaptunk.

Tömegspektrum (kis felbontású): m/z=699 (M+H).

2. példa

N-[2-(5-(4-Metil-tio)-benzoil-amino-6-oxo-(4-fluor-fenil-1,6-dihidro-1-pirimidinil)-acetil]-L-aszparaginsav-{5-[1-(4-klór-fenil)-3-(trifluor-metil)-pirazolil]-oxi-metil}-keton

A) rész: 2,5 g (3,0 mmol) N-{2-[5-benzil-oxi-karbonil-amino-6-oxo-2-(4-fluor-fenil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparaginsav-{5-[1-(4-klór-fenil)-3-(trifluor-metil)-pirazolil]-oxi-metil}-keton-β-terc-butil-észtert feloldottunk 100 ml abszolút etanolban, amely 2 ekvivalens 6 N vizes HCl-ot tartalmazott. Az oldatot nitrogénnel gázmentesítettük, majd hozzáadtunk 300 mg 10 tömeg%-os palládiumot tartalmazó csontszenet. A reakcióelegyet közelítőleg 5 órán át kevertük hidrogéngáz-atmoszférában [vékonyréteg-kromatografálással (50 tömeg% etil-acetátot tartalmazó hexán; a kiindulási anyag R_f-je: 0,5; a termék R_f-je: 0,0), megállapítottuk a kiindulási anyag eltűnését]. Az oldatot leszűrtük, és az oldószert vákuumban eltávolítottuk. Így N-[2-(5-amino-6-oxo-2-(4-fluor-fenil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil)-acetil]-L-aszparaginsav-{5-[1-(4-klór-fenil)-3-(trifluor-metil)-pirazolil]-oxi-metil}-keton-β-terc-butil-észtert kaptunk, amelyet toluollal azeotrop desztillációnak vetettünk alá. Az így kapott anyagot az alábbi B) részben leírt reakcióban további tisztítás nélkül használtuk fel.

B) rész: 713 mg (1,0 mmol) fentebbi A) rész szerint előállított N-[2-(5-amino-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidro-1-pirimidinil)-acetil]-L-aszparaginsav-{5-[1-(4-klór-fenil)-3-(trifluor-metil)-pirazolil]-oxi-metil}-keton-β-terc-butil-észter 30 ml metilén-kloriddal készített oldatához 5 °C hőmérsékleten 279 mg (1,5 mmol) 4-(metil-tio)-benzoil-kloridot, majd 0,5 ml (4,5 mmol) N-metil-morfolin és 10 mg 4-(N,N-dimetil-amino)-piridint adtunk. A reakcióelegyet 2 órán át 5 °C hőmérsékleten kevertük, majd hagytuk szobahőmérsékletre felmelegedni. Az oldatot etil-acetáttal hígítottuk, vízzel, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és konyhasóoldattal mostuk, majd magnézium-szulfát fölött szárítottuk. Az oldószereket vákuumban eltávolítottuk. A terméket szilikagélen végzett kromatografálással tisztítottuk, eluálószerként mintegy 30 térfogat% etil-acetátot tartalmazó hexánt használva. Ilyen módon 50%-os hozammal N-{2-[5-(4-(metil-tio)-benzoil-amino)-6-oxo-2-(4-fluor-fenil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparaginsav-{5-[1-(4-klór-fenil)-3-(trifluor-metil)-pirazolil]-oxi-metil}-keton-β-terc-butil-észtert kaptunk.

C) rész: N-{2-[5-(4-(metil-tio)-benzoil-amino)-6-oxo-2-(4-fluor-fenil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparaginsav-{5-[1-(4-klór-fenil)-3-(trifluor-metil)-pirazolil]-oxi-metil}-keton-β-terc-butil-észtert megfelelő savvá: N-{2-[5-(4-(metil-tio)-benzoil-amino)-6-oxo-2-(4-fluor-fenil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparaginsav-{5-[1-(4-klór-fenil)-3-(trifluor-metil)-pirazolil]-oxi-metil}-ketonná alakítottunk át az 1. példa D) lépésében leírt reakciófeltételek között.

Tömegspektrum: m/z=787 (M+H)

Az 1. és a 2. reakcióvázlaton bemutatott módon és az 1. és 2. példák analógiájára az alábbi vegyületeket állítottuk elő.

3. példa

N-{2-[4-(Benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-(4-fluor-fenil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparaginsav-(difenil-foszfin-oxi-metil)-keton

Tömegspektrum: m/z=727 (M+H)

4. példa

N-{2-[5-(Benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-(4-fluor-fenil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparaginsav-{5-[1-(4-klór-fenil)-3-(trifluor-metil)-pirazolil]-oxi-metil}-keton

Tömegspektrum: m/z=771 (M+H)

5. példa

N-{2-[5-(Benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-(4-fluor-fenil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparaginsav-[5-(3-fenil)-kumarinil-oxi-metil]-keton

Tömegspektrum: m/z=747 (M+H)

6. példa

N-{2-[5-(Benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-(4-fluor-fenil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparaginsav-{5-[(1-fenil)-3-(trifluor-metil)-pirazolil]-oxi-metil}-keton

Tömegspektrum: m/z=737 (M+H)

7. példa

N-{2-[5-(Izopropil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparaginsav-{5-[(1-fenil)-3-(trifluor-metil)-pirazolil]-oxi-metil}-keton

Tömegspektrum: m/z=671 (M+H)

8. példa

N-{2-[5-(Benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-(3-piridinil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparaginsav-{5-[(1-fenil)-3-(trifluor-metil)-pirazolil]-oxi-metil}-keton

Tömegspektrum: m/z=720 (M+H)

9. példa

N-{2-[5-(Benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-(2-tienil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparagin-sav-{5-[(1-fenil)-3-(trifluor-metil)-pirazolil]-oxi-metil}-keton

Tömegspektrum: m/z=725 (M+H)

10. példa

N-{2-[5-(Benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-metil-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparagin-sav-{5-[(1-fenil)-3-(trifluor-metil)-pirazolil]-oxi-metil}-keton

Tömegspektrum: m/z=657 (M+H)

11. példa

N-{2-[5-(Benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-(2-tienil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparagin-sav-{5-[1-(2-piridinil)]-3-(trifluor-metil)-pirazolil]-oxi-metil}-keton

Tömegspektrum: m/z=726 (M+H)

12. példa

N-{2-[5-(Benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-(2-tienil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparagin-sav-{5-[1-(4-klór-fenil)-3-(trifluor-metil)-pirazolil]-oxi-metil}-keton

Tömegspektrum: m/z=759 (M+H)

13. példa

N-{2-[5-(Benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-(2-tienil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparagin-sav-(2,6-diklór-benzoil-oxi-metil)-keton

Tömegspektrum: m/z=687 (M+H)

14. példa

N-{2-[5-(Benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-(2-tienil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparagin-sav-aldehid

Tömegspektrum: m/z=485 (M+H)

A találmány szerinti vegyületeket az alábbi módszerekkel vizsgáltuk IL–1β proteáz inhibitor aktivitásra.

In vitro

Az inaktiválás másodrendű sebességi állandóit a Dolle, R. E. et al. által leírt enzimpróbával határoztuk meg [J. Medicinal Chemistry, *37*, 781 (1994)].

Az 1–13. példák szerinti vegyületek IL–1β proteáz inhibitor hatást mutatnak (kobs/I>50 000 M^{-1} s^{-1}).

In vivo

Az in vivo inhibitorhatást (IC_{50}) az alábbi módon határoztuk meg:

Humán monocitákat különítettünk el a Biological Specialty Corporationtől (Lansdale, PA) kapott, heparinizált leukoforézisegységekből. A monocitákat Ficoll-Hupaque (Pharmacia Fine Chemicals, Piscataway, NJ) gradienscentrifugálással tisztítottuk, és centrifugális elutriációval 95%-nál nagyobb tisztaságú monocitapopulációkat kaptunk. A próbát frissen elkülönített humán monociták kettős mintáival végeztük, amelyeket 37 °C hőmérsékletű szuszpenzióban tenyésztettünk és gömbvégű polipropiléncsövekben lassan forgattunk (Sardstedt Inc., Princeton, NJ). Humán monocitákat 5×10^6 sejt/ml koncentrációban ismét szuszpendáltunk 1% magzati borjúszérumot (FCS) (HyClone, Logan, UT) és 50 μ/ml gentamicint (Gibco, Grand Island, NY) tartalmazó 1 ml RPMI 1640 jelű pufferben (az M. A. Bioproducts, Walkersville, MD közönséges szövetpufferje). A sejteket vagy a találmány szerinti vegyülettel (vagyis a vizsgált vegyülettel), vagy pedig egy neminhibitor-vegyülettel (kontrollvegyület, jellegzetesen 0,03 tömeg%-os DMSO) kezeltük 15 percen át, majd aktiváltuk 0,01%-os rögzített Staphylococcus aureusszal (The Enzyme Center, Malden, MA) egy órán át. Ezután a sejteket centrifugáltuk és újraszuszpendáltuk cisztein- és metioninmentes 1 ml RPMI közegben, amely 1% dializált borjúmagzatszérumot (Hyclone) tartalmazott. A sejteket előkezeltük egy vizsgált vegyülettel vagy egy kontrollvegyülettel 15 percen keresztül, majd ezt követően 0,01% rögzített S. aureus plusz 100 μCi Tran 35–S-jelzett anyagot (ICN, Irvine, CA) adtunk hozzá, és a sejteket 37 °C hőmérsékleten egy órán át inkubáltuk. Inkubálás után a sejteket centrifugáltuk, foszfátpufferben egyszer mostuk és újraszuszpendáltuk 1%-os borjúmagzatszérumot tartalmazó 1 ml RPMI-ben. A sejteket ismét kezeltük egy vizsgált vagy egy kontrollvegyülettel 15 percen keresztül, majd 0,01 tömeg% S. aureusszal 2 órán át. Az inkubálás végén a sejteket centrifugáltuk, és a felülúszókat immunkicsapáshoz félretettük. A sejteket egyszer mostuk foszfátpufferben, majd lizáltuk RIPA-ban; az utóbbi egy olyan folytonos sejtközegpuffer, amely 2 mM fenil-metil-szulfonil-fluoridot, 10 mM jód-acetátot, 1 μg/ml pepsztatin A-t, 1 μg/ml leupeptint és 0,5 TIU aprotinint tartalmaz.

Az immunkicsapáshoz azonos térfogatú, 1% száraz tejet tartalmazó RIPA-puffert és 50 μl újraszuszpendált protein A szefaróz CL–4B-t (Pharmacia, Piscataway, New York) adtunk a felülúszókhoz és 1 ml 4 tömeg%-os száraz tejet tartalmazó protein A szefaróz CL–4B-t a sejtlizátumokhoz, majd a mintákat 30 percen át 4 °C hőmérsékleten forgattuk. Ezután a mintákat lecentrifugáltuk, friss csövekbe vittük át és éjjelen át 40 μg nyúl antihumán-IL–1β poliklonális antitesttel (Genzyme, Cambridge, MA) inkubáltuk. Az IL–1β-proteineket ezután 70 μl protein A szefarózzal kicsaptuk, 60 μl SDS pufferben újraszuszpendáltuk és 15 tömeg%-os SGD-PAGE géleken futtattuk. Autoradiografiát végeztünk száraz géleken, és a radioaktivitás mennyiségét (számlálás percenként, cpm) Betascope 603 analizátort használva mértük.

Adatelemzés

A monocita-pulzálópróba során minden egyes paramétert kétszeresen határoztunk meg. Az adatokat Beta-Scope-ból gyűjtöttük össze személyi számítógépet használva, majd átvittük a VAX-rendszerbe az átlagos cpm és az átlagos standard deviáció kiszámítása céljából. Amikor a vizsgált vegyületeket kiértékeltük, az IL–1β-felszabadulás gátlásának százalékos értékét az alábbi módon számítottuk ki:

100×[1–(ingerekkel kezelt sejtek+vizsgálati vegyület–nem ingerelt sejtek)/(ingerekkel kezelt sejtek+vizsgált vegyület–nem ingerelt sejtek)]

Ezeket a százalékos gátlási értékeket használtuk azután minden egyes vegyület IC_{50}-értékének a kiszámításához. Minthogy a humán monocita-pulzálópróba primer sejteket alkalmaz különböző donoroktól, minden egyes vizsgált vegyületet 2-3 különálló kísérletben vizsgáltunk, 2-3 eltérő donortól származó monocitákat használva.

Az 1., 6., 7. és 9. példa kapcsán az *in vivo* IC_{50}-értékek közelítőleg 0,1 μM-tól közelítőleg 10 μM-ig terjedtek.

Elasztázgátlás (in vitro)

Az 1., 6. és 7. példák szerinti vegyületeket vizsgáltuk elasztázgátló képességük szempontjából. Az *in vitro* vizsgálatot Cha módszerével végeztük [Biochem. Pharmacol. *24*, 2177–2185 (1975)]. Az ICE-inhibitorok ezen osztályára jellemző 1., 6. és 7. példa szerinti vegyületek nem gátolták az elasztázt 10 μmol-nyi vagy annál nagyobb IC_{50}-értékekkel.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyületek vagy azok gyógyászatilag elfogadható sói – ahol a képletben

Y jelentése (a) általános képletű csoport,
és amikor R_6 jelentése hidroxilcsoport, akkor Y
(b) általános képletű csoportot is jelenthet, ahol
R_5 jelentése hidrogénatom;
R_6 jelentése $–OR_8$ vagy –NHOH,
ahol R_8 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport vagy aralkilcsoport;

R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkilcsoport vagy aralkilcsoport;

R_2 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, $–(CH_2)_{0–4}$-cikloalkil-csoport, (c) vagy (d) általános képletű csoport, arilcsoport, heteroarilcsoport, aralkilcsoport, heteroaralkilcsoport vagy $–(CH_2)_{2–4}–R_{10}$ általános képletű csoport, ahol
n jelentése 1-től 3-ig terjedő egész szám; ahol
R_{10} jelentése alkoxicsoport, $–CH_2F$, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–CF_2CF_3$, –OH, $–COOR_{11}$, $–CONR_9R_{11}$ vagy $–NR_9R_{11}$ általános képletű csoport,
ahol R_9 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, arilcsoport, aralkilcsoport, heteroarilcsoport, heteroaralkilcsoport, $–CH_2CH_2O$-alkil-csoport vagy $–C(O)–R_{12}$ általános képletű csoport,
ahol R_{11} jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, arilcsoport, aralkilcsoport, heteroarilcsoport, vagy heteroaralkilcsoport,

és R_9 és R_{11} együtt egy 5, 6 vagy 7 tagú, (e) általános képletnek megfelelő típusú gyűrűt képezhetnek,
ahol n jelentése 1-től 3-ig terjedő egész szám, és
m jelentése 0 vagy 1; és
R_{12} jelentése alkilcsoport, arilcsoport, aralkilcsoport, heteroarilcsoport vagy heteroaralkilcsoport;

R_7 jelentése hidrogénatom, $–CH_2F$, $–CHR_{13}O(CO)_{0–1}$-aril-csoport, $–CHR_{13}OP(O)(R_{14})(R_{15})$ általános képletű csoport, (f), (g), (h) vagy (i) általános képletű csoport, ahol
R_{13} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,
R_{14} jelentése hidrogénatom, alkilcsoport vagy arilcsoport,
R_{15} jelentése hidrogénatom, alkilcsoport vagy arilcsoport,
R_{16} jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, arilcsoport, heteroarilcsoport, aralkilcsoport vagy heteroaralkilcsoport,
R_{17} jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, $–CF_3$, $–CF_2CF_3$, arilcsoport, heteroarilcsoport, aralkilcsoport, heteroaralkilcsoport, $–COOR_{11}$ vagy $–CNR_9R_{11}$ általános képletű csoport,
R_{18} jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, $–CF_3$, $–CF_2CF_3$, arilcsoport, heteroarilcsoport, aralkilcsoport vagy heteroaralkilcsoport;

R_1 jelentése $–R_{19}–R_2$, $–R_{19}–R_{20}$, $–R_{19}–R_{21}$, $–R_{19}–NR_9R_{11}$, $R_{22}O–$, $R_9R_{11}N–$ vagy $R_{24}R_{11}N–$ általános képletű csoport, ahol
R_{19} jelentése $–(CR_3R_4)_{0–4}–$ általános képletű csoport;
ahol
R_{20} jelentése (j) vagy (k) általános képletű csoport, ahol
X jelentése O, S vagy $–NR_9$ általános képletű csoport;
R_{21} jelentése (l) vagy (m) általános képletű csoport, ahol
n jelentése 1-től 3-ig terjedő egész szám, ahol
R_{22} jelentése alkilcsoport, arilcsoport, heteroarilcsoport, aralkilcsoport, heteroaralkilcsoport, $–R_{19}$-cikloalkil-csoport, $–R_{19}–R_{21}$, $–R_{23}–R_{10}$ vagy $–R_{23}–R_{20}$ általános képletű csoport, ahol
R_{23} jelentése $–(CR_3R_4)_{2–4}–$ általános képletű csoport; ahol
R_{24} jelentése $–R_{19}$-cikloalkil, $–R_{19}–R_{21}$, $–R_{23}–R_{10}$, $–R_{23}–R_{20}$, $–CR_3R_4COOR_{11}$ vagy $–CR_3CR_4CONR_9R_{11}$ általános képletű csoport

azzal a megjegyzéssel, hogy
– „alkil” jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, telített alifás szénhidrogén legfeljebb 12 szénatommal;
– „cikloalkil” jelentése telített gyűrűs alifás szénhidrogén 3–8 szénatommal;
– „aril” jelentése fenil- vagy naftilgyűrű, amely adott esetben szubsztituálva van az alábbi csoportból kiválasztott egy vagy több szubsztituenssel: $–R_1$, $–COR_1$ és $–R_{25}$, ahol R_1 jelentése a fenti és R_{25}

jelentése az alábbiakban a „heteroaril" szubsztituenseinél megadott meghatározás szerinti;

– „heteroaril" jelentése szubsztituálatlan vagy adott esetben szubsztituált mono- vagy biciklusos gyűrűrendszer 5–12 szénatommal, ahol minden egyes monociklusos gyűrű 1–4 heteroatomot tartalmazhat, és minden egyes biciklusos gyűrű 1–5 heteroatomot tartalmazhat, ahol a heteroatom N, O és S lehet azzal a megkötéssel, hogy a heteroatomok nem vicinális oxigénatomok és/vagy kénatomok, és ahol a 0–5 számú szubsztituens a gyűrűrendszer bármelyik megfelelő helyzetében lehet, és adott esetben az alábbi csoportból van kiválasztva: $-R_1$, $-COR_1$ és $-R_{25}$, ahol R_1 jelentése a fenti és R_{25} jelentése a következő meghatározás szerinti: hidrogénatom, –OH, halogénatom, $-OC(O)R_{11}$, $-C(O)R_{11}$, $-NR_{11}C(O)R_1$, $-NR_{11}C(O)(CR_3R_4)_{2-6}R_1$, $-COOR_{11}$, $-CONR_9R_{11}$, $R_{11}S-$, $-NR_9R_{11}$, $-SO_2R_8$, $-SO_2NR_9,R_{11}$, nitrocsoport, cianocsoport vagy $-NR_{11}CONR_9,R_{11}$ általános képletű csoport, ahol R_1, R_3, R_4, R_8, R_9 és R_{11} jelentése a fenti meghatározás szerinti.

2. A 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol R_2 jelentése arilcsoport, heteroarilcsoport vagy alkilcsoport.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek az alábbi csoportból kiválasztva:

N-{2-[5-(benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-(4-fluor-fenil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-aszparagin-sav-(2,6-diklór-benzoil-oxi-metil)-keton,

N-{2-[5-[4-(metil-tio)-benzoil-amino]-6-oxo-2-(4-fluor-fenil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparagin-sav-(2,6-diklór-benzoil-oxi-metil)-keton,

N-{2-[5-(benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-(4-fluor-fenil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparagin-sav-(difenil-foszfino-metil)-keton,

N-{2-[5-(benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-(4-fluor-fenil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparagin-sav-[5-{1-(4-klór-fenil)-3-(trifluor-metil)-pirazolil}-oxi-metil]-keton,

N-{2-[5-(benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-(4-fluor-fenil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparagin-sav-[4-(3-fenil)-kumarinil-oxi-metil]-keton,

N-{2-[5-(benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-(4-fluor-fenil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparagin-sav-[5-(1-fenil-3-/trifluor-metil/-pirazolil)-oxi-metil]-keton,

N-{2-[5-(izopropil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparagin-sav-[5-(1-fenil-3-/trifluor-metil/-pirazolil)-oxi-metil]-keton,

N-{2-[5-(benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-(3-piridinil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparaginsav-[5-(1-fenil-3-/trifluor-metil/-pirazolil)-oxi-metil]-keton,

N-{2-[5-(benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-(2-tienil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparaginsav-[5-(1-fenil-3-/trifluor-metil/-pirazolil)-oxi-metil]-keton,

N-{2-[5-(benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-metil-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparaginsav-[5-(1-fenil-3-/trifluor-metil/-pirazolil)-oxi-metil]-keton,

N-{2-[5-(benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-(2-tienil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparagin-sav-[5-(1-(2-piridinil)-3-/trifluor-metil/-pirazolil)-oxi-metil]-keton,

N-{2-[5-(benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-(2-tienil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparagin-sav-{5-[1-(4-klór-fenil)-3-(trifluor-metil)-pirazolil]-oxi-metil}-keton,

N-{2-[5-(benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-(2-tienil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparaginsav-(2,6-diklór-benzoil-oxi-metil)-keton, és

N-{2-[5-(benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-(2-tienil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparagin-sav-aldehid.

4. Gyógyászati kompozíció interleukin–1β-proteáz gátlására, amely az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületet vagy annak gyógyászatilag elfogadható sóját hatásos mennyiségben egy gyógyászatilag elfogadható hordozóval együtt tartalmazza.

5. A 4. igénypont szerinti gyógyászati kompozíció, amelyben az említett vegyület az alábbi csoportból van kiválasztva:

N-{2-[5-(benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-(4-fluor-fenil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparagin-sav-(2,6-diklór-benzoil-oxi-metil)-keton,

N-{2-[5-4-(metil-tio)-benzoil-amino)-6-oxo-2-(4-fluor-fenil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparagin-sav-(2,6-diklór-benzoil-oxi-metil)-keton,

N-{2-[5-(benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-(4-fluor-fenil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparagin-sav-(difenil-foszfin-oxi-metil)-keton,

N-{2-[5-(benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-(4-fluor-fenil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparagin-sav-{5-[1-(4-klór-fenil)-3-/trifluor-metil/-pirazolil]-oxi-metil}-keton,

N-{2-[5-(benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-(4-fluor-fenil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparagin-sav-[4-(3-fenil)-kumarinil-oxi-metil]-keton,

N-{2-[5-(benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-(4-fluor-fenil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparagin-sav-[5-(1-fenil-3-/trifluor-metil/-pirazolil)-oxi-metil]-keton,

N-{2-[5-(izopropil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-fenil-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparagin-sav-[5-(1-fenil-3-/trifluor-metil/-pirazolil)-oxi-metil]-keton,

N-{2-[5-(benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-(3-piridinil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparagin-sav-[5-(1-fenil-3-/trifluor-metil/-pirazolil)-oxi-metil]-keton,

N-{2-[5-(benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-(2-tienil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparagin-sav-[5-(1-fenil-3-/trifluor-metil/-pirazolil)-oxi-metil]-keton,

N-{2-[5-(benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-metil-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparagin-sav-[5-(1-fenil-3-/trifluor-metil/-pirazolil)-oxi-metil]-keton,

N-{2-[5-(benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-(2-tienil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparagin-

sav-{5-[1-(2-piridinil)-3-/trifluor-metil/-pirazolil]-oxi-metil}-keton,

N-{2-[5-(benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-(2-tienil)-1,6-dihidro-l-pirimidinil]-acetil}-L-aszparagin-sav-{5-[1-(4-klór-fenil)-3-/trifluor-metil/-pirazolil]-oxi-metil}-keton,

N-{2-[5-(benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-(2-tienil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparagin-sav-(2,6-diklór-benzoil-oxi-metil)-keton, és

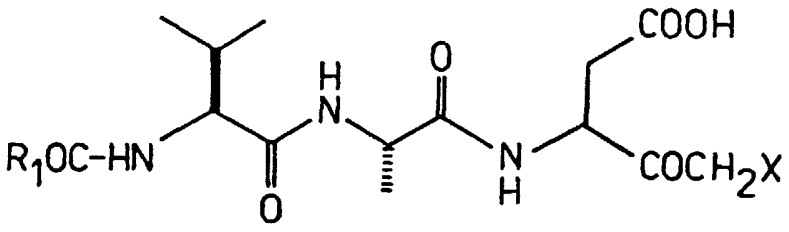
N-{2-[5-(benzil-oxi-karbonil-amino)-6-oxo-2-(2-tienil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetil}-L-aszparagin-sav-aldehid.

6. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület gyógyászatilag elfogadható sójának alkalmazása olyan gyógyászati készítmény előállítására, amely gátolja az interleukin–1β-proteáz-aktivitást ilyen kezelést igénylő emlősben a tüdő, a központi idegrendszer és a kötőszövetek gyulladásos és immunalapú megbetegedései esetén.

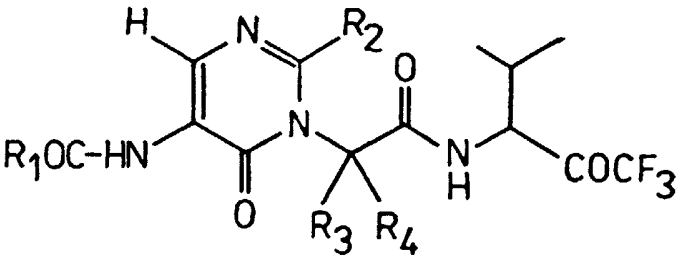
7. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület gyógyászatilag elfogadható sójának alkalmazása olyan gyógyászati készítmény előállítására, amely az alábbi megbetegedések vagy rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére alkalmas ilyen kezelésre szoruló emlősökben: fertőző betegségek, légzési betegségek, gyulladásos állapotok, immunalapú betegségek, autoimmun betegségek, csontbetegségek, tumorok és leukémia.

8. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület gyógyászatilag elfogadható sójának alkalmazása olyan gyógyászati készítmény előállítására, amely az alábbi megbetegedések vagy rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére alkalmas ilyen kezelésre szoruló emlősökben: meningitis, salpinditis, szeptikus sokk, ízületi gyulladás, cholangitis, colitis, agyvelőgyulladás, endocerolitis, májgyulladás, hasnyálmirigy-gyulladás, nyelőcső-visszaáramlási rendellenesség, túlérzékenység, sclerosis multiplex és reumatikus ízületi gyulladás.

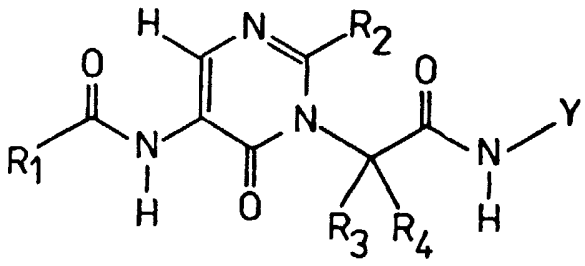
9. A 8. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a betegség vagy rendellenesség reumatikus ízületi gyulladás.



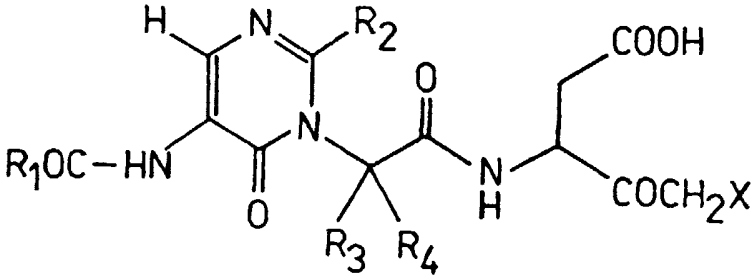
(A)



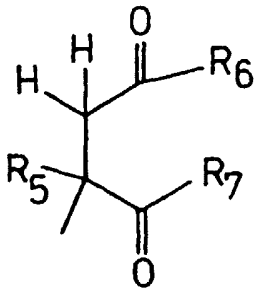
(B)



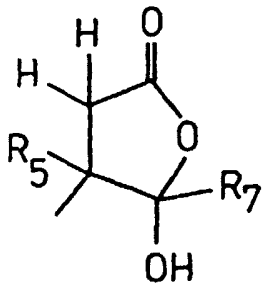
(I)



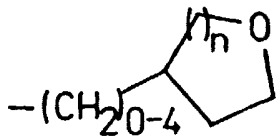
(Ia)



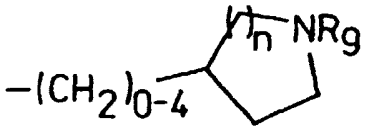
(a)



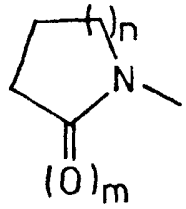
(b)



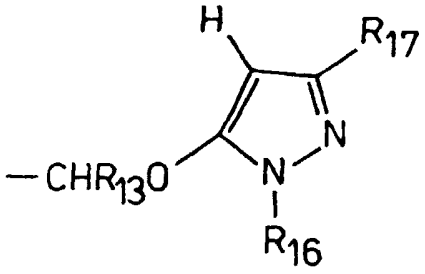
(c)



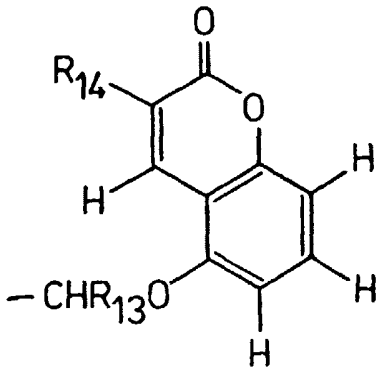
(d)



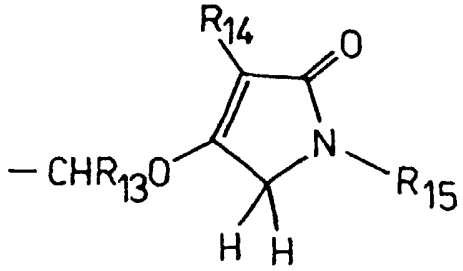
(e)



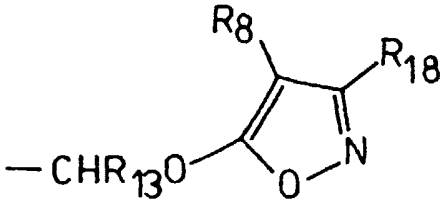
(f)



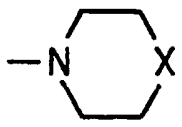
(g)



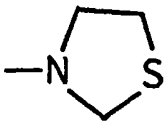
(h)



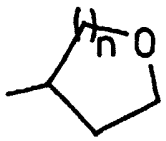
(i)



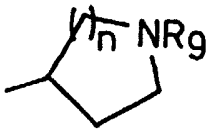
(j)



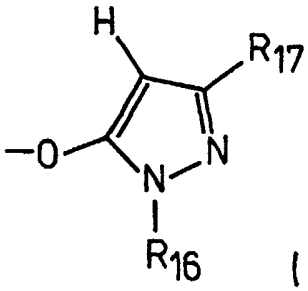
(k)



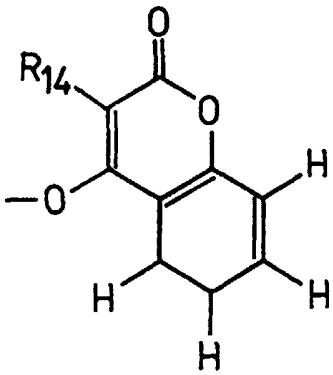
(l)



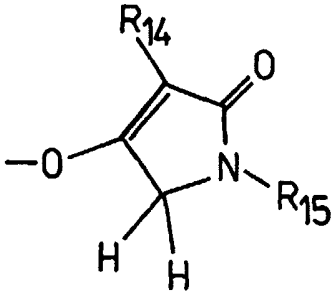
(m)



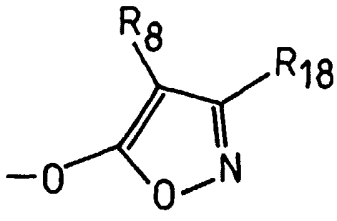
(n)



(o)

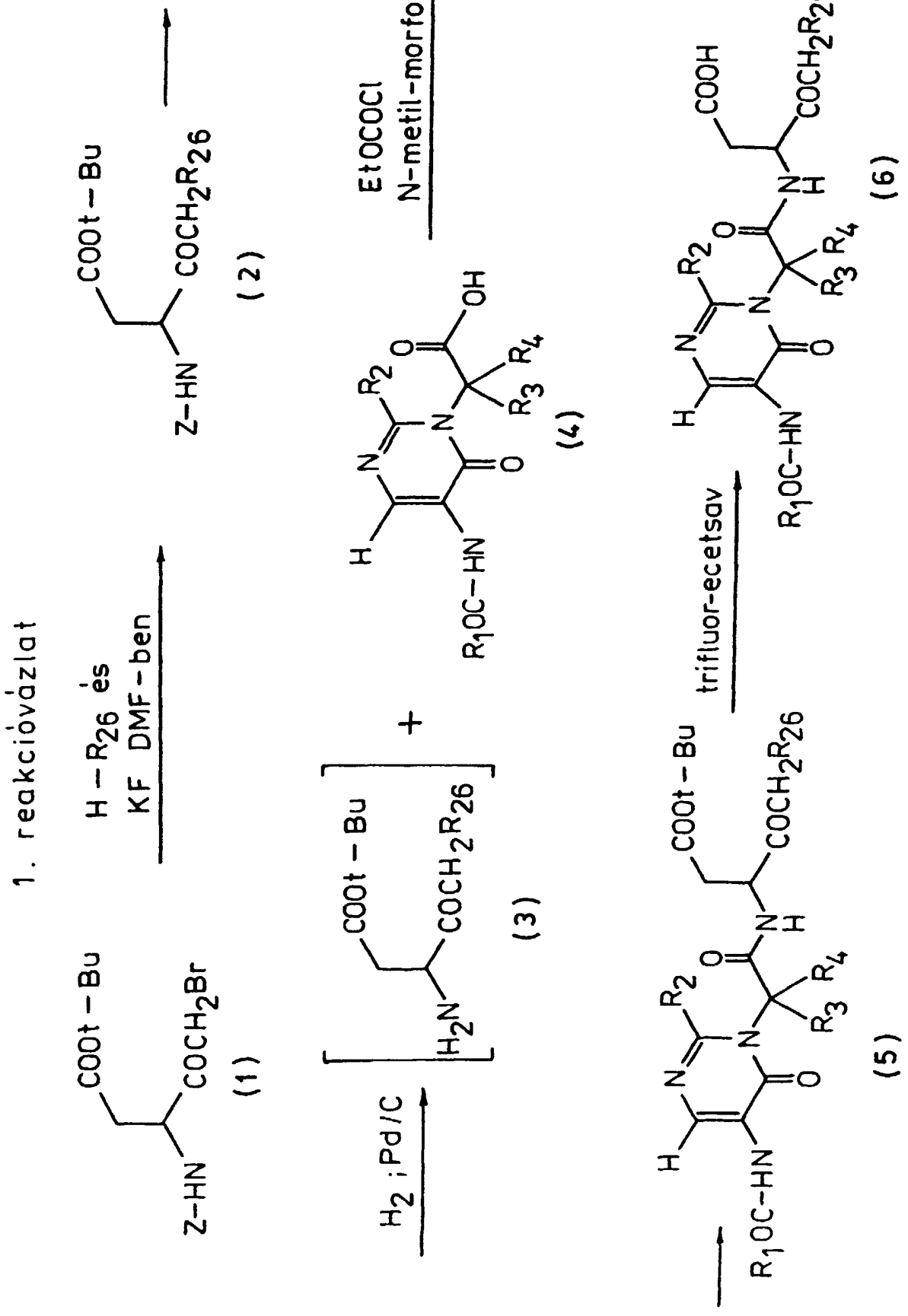


(p)



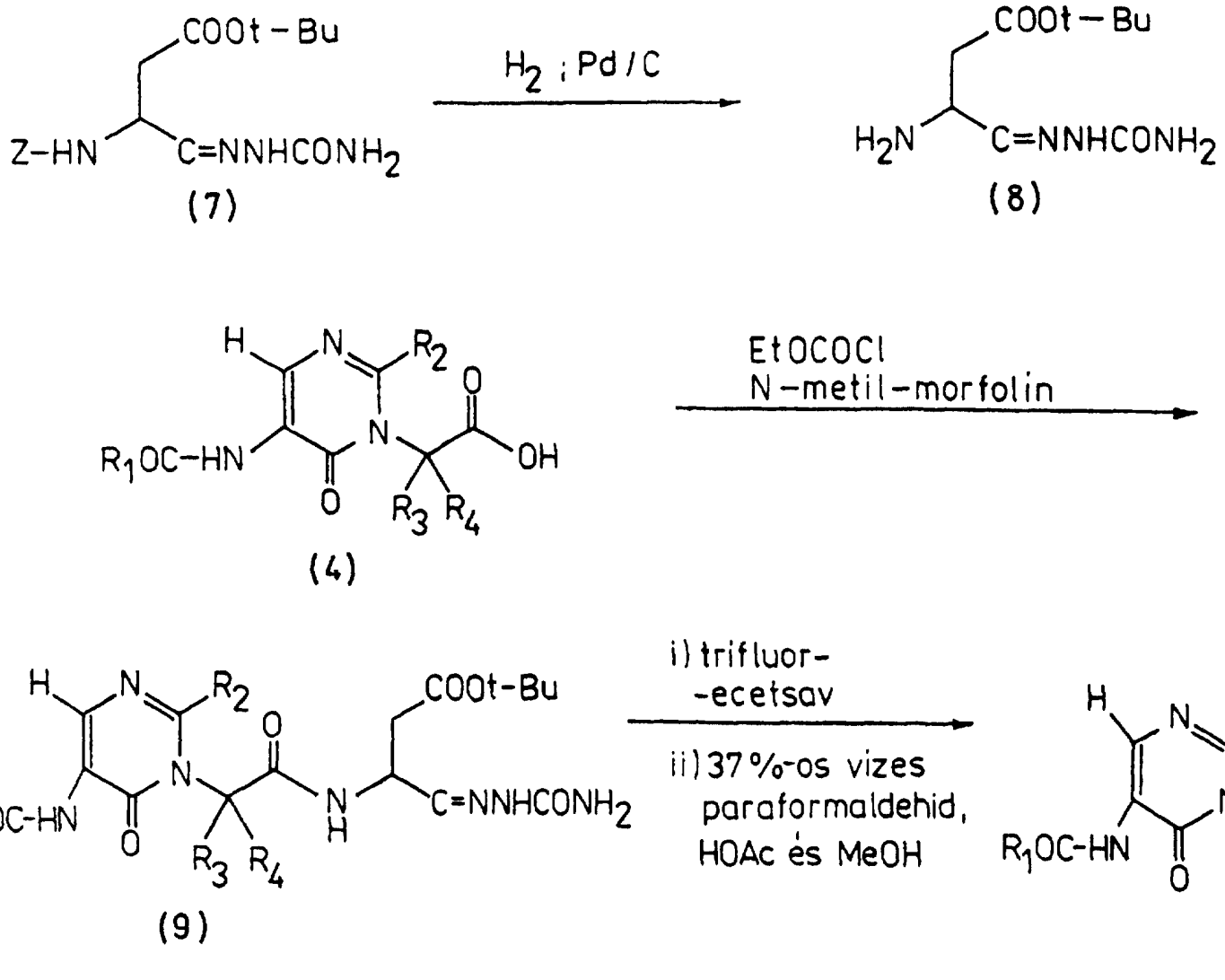
(q)

1. reakcióvázlat

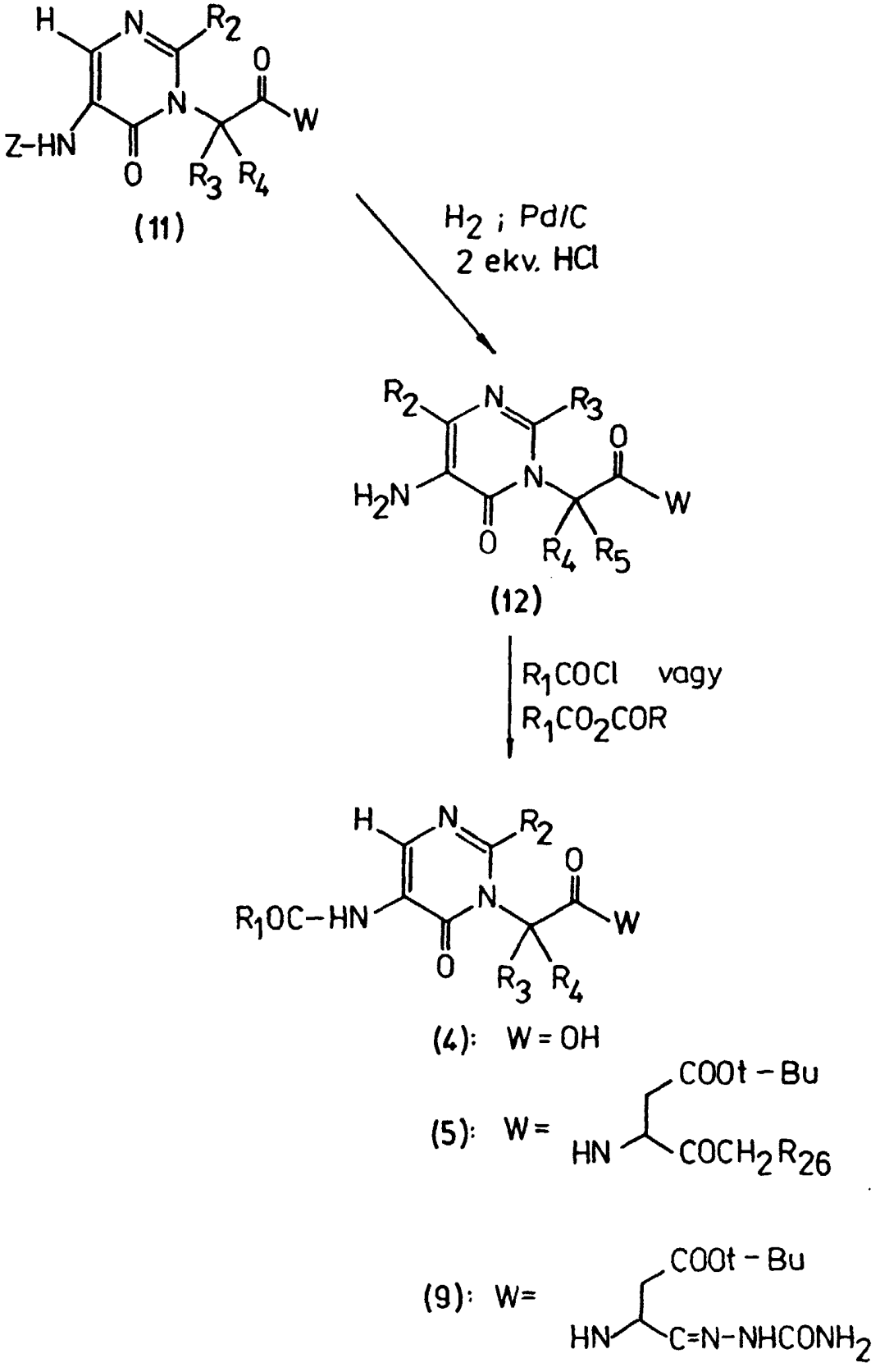


HU 224 731 B1
Int. Cl.: C07D 239/47

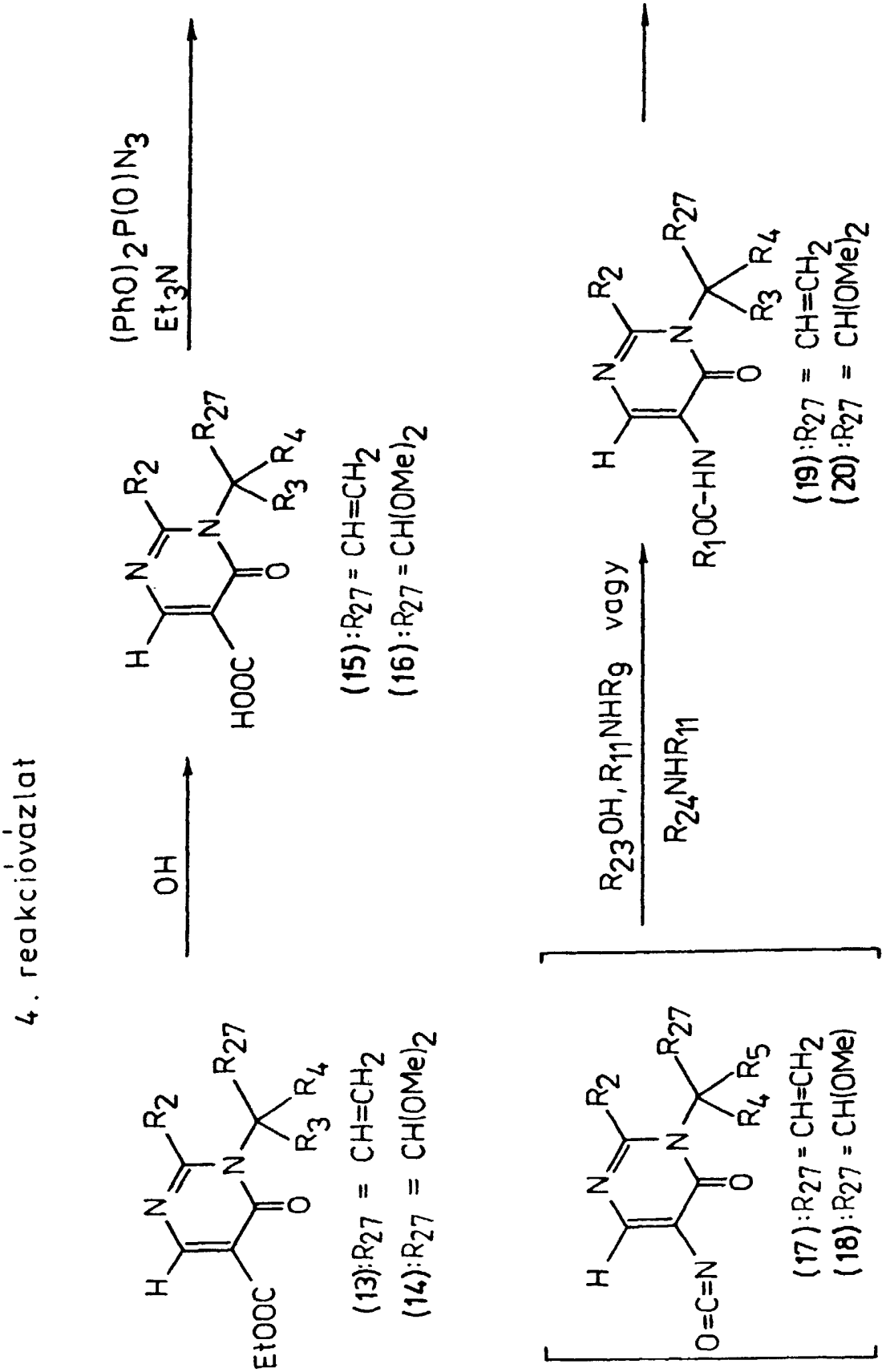
2. reakcióvázlat



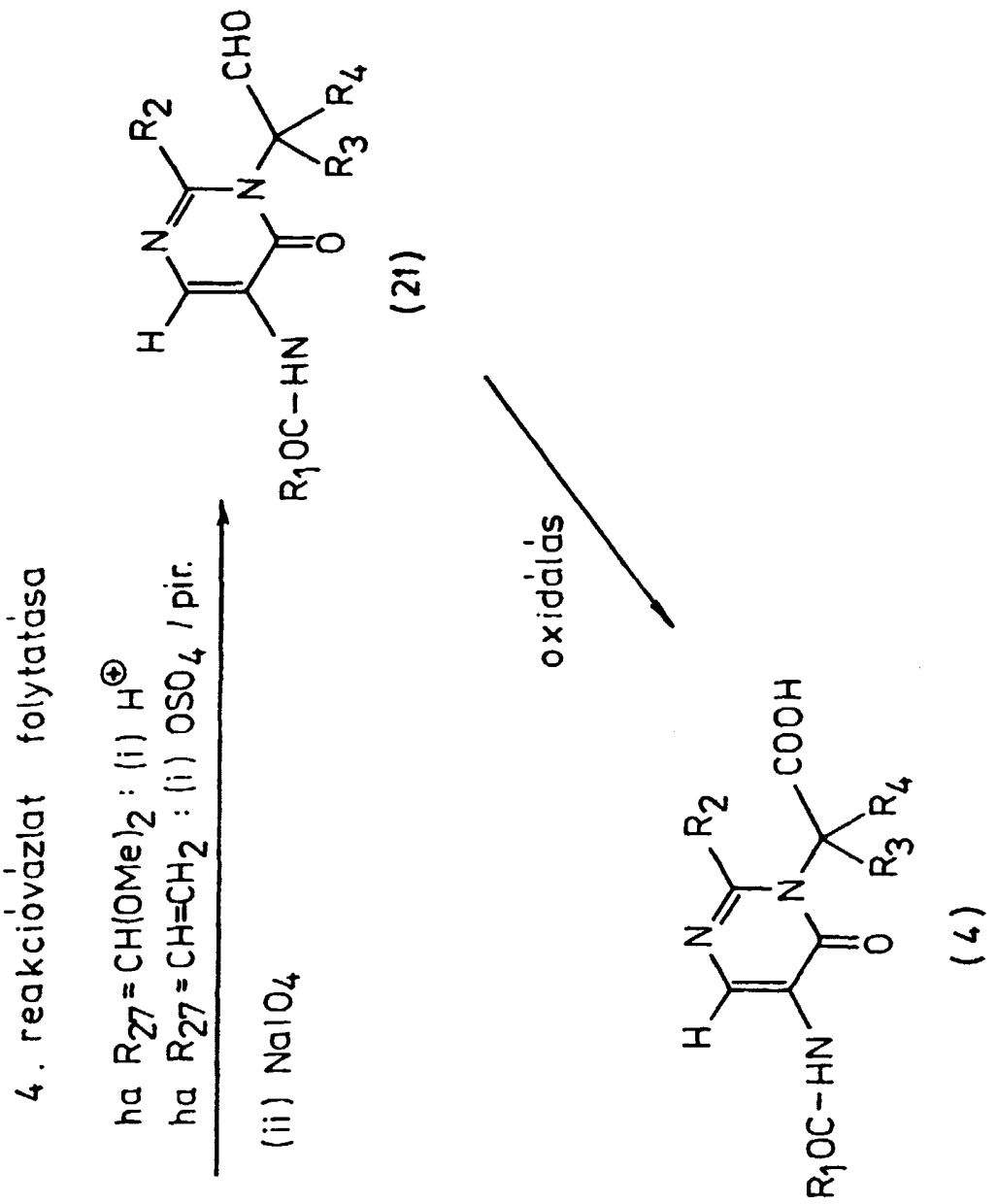
3. reakcióvázlat



4. reakcióvázlat



4. reakcióvázlat folytatása



Kiadja a Magyar Szabadalmi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Törőcsik Zsuzsanna főosztályvezető-helyettes
Windor Bt., Budapest